

APPLICATION AGENT FOR EXTERNAL USE

Patent Number: JP4099719

Publication date: 1992-03-31

Inventor(s): MORI MASAO

Applicant(s):: RIIDO KEMIKARU KK

Requested Patent: JP4099719

Application Number: JP19900218384 19900820

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K9/70 ; A61K47/10 ; A61K47/12 ; A61K47/44

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a safe aqueous base used in application agents for external use, containing at least one selected from fatty acids and derivatives thereof, etc., a polyhydric alcohol and water, capable of efficiently, slowly and sustainedly absorbing a drug from the skin and excellent in adaptability to the skin with hardly any side effects.

CONSTITUTION: An application agent is obtained by containing at least one selected from the group consisting of fatty acids and derivatives thereof (e.g. hexanoic acid, heptanoic acid, most preferably octadecanoic acid, oleic acid or linoleic acid, tetradecyl tetradecanoate or sodium salt of a fatty acid) and animal and vegetable oils (e.g. almond oil, olive oil, peppermint oil or eucalyptus oil), a polyhydric alcohol (e.g. glycerol, propylene glycol or octanediol) and water. An analgesic agent such as eptazocin hydrobromide, an antiallergic agent such as clorprenaline hydrochloride, a metabolic agent for cerebral circulation, a beta-blocker, etc., are cited as the drug.

⑫ 公開特許公報(A) 平4-99719

⑤ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70

47/10

47/12

47/44

識別記号

3 2 2

3 4 1

E

E

E

庁内整理番号

7038-4C

7038-4C

7624-4C

7624-4C

7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)3月31日

審査請求 未請求 請求項の数 15 (全6頁)

⑭ 発明の名称 外用貼付剤

⑯ 特 願 平2-218384

⑰ 出 願 平2(1990)8月20日

⑱ 発 明 者 森 政 雄 富山県富山市天正寺248番地

⑲ 出 願 人 リードケミカル株式会社 富山県富山市日俣77番3
社

⑳ 代 理 人 弁理士 萼 経 夫 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

外用貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) 脂肪酸及びその誘導体及び動植物性油脂からなる群から選ばれた少なくとも1種と、多価アルコールと、水とからなることを特徴とする外用貼付剤用水性基剤。

(2) 脂肪酸及びその誘導体が、炭素原子数5ないし30のモノカルボン酸又はそのエステル又はそのアルカリ金属塩であることを特徴とする請求項1記載の外用貼付剤用水性基剤。

(3) 動植物性油脂が、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ハッカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミソ油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油及びヒマシ油からなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項1記載の外用貼付剤用水性基剤。

(4) 多価アルコールが、グリセリン、プロピレングリコール、オクタジオール、ブタンジオール、ポリエチレングリコール及びD-ソルビトからなる群から選ばれた少なくとも2種からなることを特徴とする請求項1記載の外用貼付剤用水性基剤。

(5) 鎮痛薬、抗アレルギー薬、脳循環代謝薬、β-遮断薬、ホルモン剤、排尿異常改善薬及び非ステロイド鎮痛消炎薬からなる群から選ばれた少なくとも1種の薬剤と、請求項1記載の外用貼付剤用水性基剤とからなることを特徴とする外用貼付剤。

(6) 薬剤が油性薬剤であることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

(7) 薬剤が水性薬剤であることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

(8) 薬剤が油性薬剤と水性薬剤との組み合わせからなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

(9) 鎮痛薬が、臭化水素酸エプタゾシン、クエン

酸フェンタニール及びモルヒネ塩類からなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

00 抗アレルギー薬が、塩酸クロルブレンナリン、イブシラスト及びトラニラストからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

01 脳循環代謝薬が、イデベノン、塩酸ピフェラン及び塩酸インデロキサジンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

02 β -遮断薬が、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール及びビンドロールからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

03 ホルモン剤が、プロビオン酸テストステロン、プロビオン酸エストラジオール及びプロゲステロンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

薬剤及び有効血中濃度保持時間が短く1日数回の投与が必要な薬剤を、副作用を軽減し且つ苦痛を伴わずに皮膚から徐々に持続的に吸収させることができる。このため、経皮投与は薬剤の徐放化投与方法として有効である。

(発明が解決しようとする課題)

ところが、皮膚は本来外部よりの異物が体内へ侵入するのを阻止するという性質を有するので、皮膚から投与できる薬剤は非常に限られていた。又、エイゾン等の角質溶解剤を用いて薬剤の経皮吸収を高める方法が試みられているが、これらの角質溶解剤は皮膚刺激性が高く、副作用によるかぶれなどが懸念されるので製剤化は難しい。

本発明は前記従来技術の問題点を解決するためのものである。本発明の目的は、副作用が少なく安全で且つ外用貼付剤に配合された薬剤を皮膚から徐々に持続的に効率良く吸収させることができる外用貼付剤のための水性基剤及びこの水性基剤を用いた外用貼付剤を提供すること

04 排尿異常改善薬が、塩酸オキシブチニン、塩酸テロジリン及び塩酸プロピベリンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

09 非ステロイド鎮痛消炎薬が、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム及びケトロラクトロメタミンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項5記載の外用貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は外用貼付剤、更に詳しくは外用貼付剤に配合された薬剤の経皮吸収を充分に高めることができる外用貼付剤用水性基剤及びこの水性基剤を用いた外用貼付剤に関するものである。

(従来技術)

近年、効果的薬剤投与経路即ちドラッグデリバリーシステムの概念より、経皮投与経路が注目されている。経皮投与によると、副作用の強い薬剤や注射による投与が主に利用されてきた

にある。

(課題を解決するための手段)

本発明の外用貼付剤用水性基剤は、脂肪酸及びその誘導体及び動植物性油脂からなる群から選ばれた少なくとも1種と、多価アルコールと、水とからなるという特徴を有している。

脂肪酸及びその誘導体は、炭素原子数5ないし30のモノカルボン酸又はそのエステル又はそのアルカリ金属塩であるのが好ましい。脂肪酸の例は、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸である。オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸が最も好ましい。又、脂肪酸エステルは、アルコール残基のアルキル部分がヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、オレイルであるものが好ましい。テトラデカン酸テトラデシル、ヘキサデカン酸ヘキサデシル、オレイン酸オレイルが最も好ましい。

脂肪酸アルカリ金属塩は、脂肪酸ナトリウム塩が最も好ましい。

動植物性油脂は、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ハッカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミソ油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油及びヒマシ油からなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。オリーブ油、ハッカ油、ユーカリ油が最も好ましい。

前記脂肪酸及びその誘導体及び動植物性油脂は、1種使用してもよいし又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。又、その使用量は、水性基剤の全重量に対して約1.0重量%ないし約30重量%とするのが好ましい。

多価アルコールの例は、グリセリン、プロピレングリコール、オクタジオール、ブタンジオール、ポリエチレングリコール及びD-ソルビットである。これらは2種以上を組み合わせて使用することができる。多価アルコールの使用量は、水性基剤の全重量に対して約10重量%

られる。それ故、薬剤は油溶性であってもよいし又は水溶性であってもよい。更に所望により、油溶性の薬剤と水溶性の薬剤とを組み合わせることもできる。

鎮痛薬は、臭化水素酸エプタゾシン、クエン酸フェンタニール及びモルヒネ塩類からなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

抗アレルギー薬は、塩酸クロルブレンナリン、イブシラスト及びトラニラストからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

脳循環代謝薬は、イデベノン、塩酸ピフェラン及び塩酸インデロキサジンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

β -遮断薬は、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール及びビンドロロールからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

ホルモン剤は、プロビオン酸テストステロン、

ないし約50重量%とするのが好ましい。

本発明の水性基剤は、前記各成分以外に所望により他の添加剤例えばセルロース誘導体、ポリアクリル酸アルカリ金属塩、ゼラチン、カオリン、ベントナイト、チタン白等やpH調整剤例えばクエン酸、酒石酸等を所定量含んでいても良い。

本発明の水性基剤を使用する場合には、本発明の水性基剤に外用貼付剤において有効成分として用いる薬剤を所定量配合する。

即ち、本発明の外用貼付剤は、鎮痛薬、抗アレルギー薬、脳循環代謝薬、 β -遮断薬、ホルモン剤、排尿異常改善薬及び非ステロイド鎮痛消炎薬からなる群から選ばれた少なくとも1種の薬剤と、本発明の外用貼付剤用水性基剤とからなるという特徴を有している。

薬剤を、例えば脂肪酸及びその誘導体及び動植物性油脂からなる群から選ばれた少なくとも1種又は水に溶解し、これを本発明の水性基剤の他の成分と均一に混練すれば外用貼付剤が得

プロビオン酸エストラジオール及びプロゲステロンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

排尿異常改善薬は、塩酸オキシブチニン、塩酸テロジリン及び塩酸プロピベリンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

非ステロイド鎮痛消炎薬は、フルビプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム及びケトララクトロメタミンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

外用貼付剤中の薬剤濃度は、低すぎると医薬としての作用が不充分となり、又反対に高すぎてもコスト的に不利となるなどの不具合を生じる。このため、薬剤濃度は外用貼付剤の全重量に対して0.02重量%ないし10重量%であるのが良い。

このようにして得られた本発明の水性基剤を用いた本発明の外用貼付剤は、適当な基布例え

ばネル、不織布等に展延し、次いで外用貼付剤の露出面にポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル等の耐薬用フィルムを貼着して市販品として供することができる。

(作用)

本発明の水性基剤は、皮膚刺激性が高い成分を含まないので副作用が少なく、且つ水を含む水性基剤なので皮膚に対する馴染みがよい。更に、各種成分を適切に配合したことにより種々の薬剤とも均質に混合することができる。

又、上記水性基剤を用いた本発明の外用貼付剤は、種々の薬剤を皮膚から効率良く且つ徐々に持続的に吸収させることができる。

(実施例)

以下の実施例及び比較例により、本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

「フルルビプロフェン」1部をハッカ油4部に溶解し、これをグリセリン15部、プロピレングリコール15部、カルボキシメチルセルロースナ

実施例 4

「塩酸ベフノロール」1部を水40.5部に溶解し、これをリノール酸1部、グリセリン15部、ポリエチレングリコール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例4の外用貼付剤を得た。

実施例 5

「塩酸クロルブレナリン」1部を水40.5部に溶解し、これをテトラデカン酸テトラデシル1部、グリセリン15部、D-ソルビット液(D-ソルビット濃度70重量%)15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例5の外用貼付剤を得た。

実施例 6

「ロキソプロフェンナトリウム」1部を水40.5部に溶解し、これをオレイン酸オレイル1部、ブ

トリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、水37.5部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例1の外用貼付剤を得た。

実施例 2

「ケトプロフェン」1部をハッカ油4部に溶解し、これをグリセリン15部、オクタジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、水37.5部、カオリン7部及び酒石酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例2の外用貼付剤を得た。

実施例 3

「塩酸テロジリン」1部を水40.5部に溶解し、これをオレイン酸1部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例3の外用貼付剤を得た。

ロピレングリコール15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及び酒石酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例6の外用貼付剤を得た。

実施例 7

「臭化水素酸エブタゾシン」1部を水40.5部に溶解し、これをオレイン酸ナトリウム1部、プロピレングリコール15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例7の外用貼付剤を得た。

比較例 1

「フルルビプロフェン」1部を水79.6部に加え、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム8部、ポリアクリル酸ナトリウム6部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例1の外用貼付剤を得た。

比較例 2

「ケトプロフェン」1部を水79.6部に加え、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム8部、ポリアクリル酸ナトリウム6部、ゼラチン4部、カオリン7部及び酒石酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例2の外用貼付剤を得た。

比較例 3

「塩酸テロジリン」1部を水71.5部に溶解し、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例3の外用貼付剤を得た。

比較例 4

「塩酸ベフノロール」1部を水71.5部に溶解し、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例4の外用

からなる各成分と均一に混練して、比較例7の外用貼付剤を得た。

< 性能評価試験 >

試験例 1 (比較試験)

実施例1～7及び比較例1～7の外用貼付剤を用いて、薬剤の皮膚透過性をインビトロ試験により評価した。この試験には図に示す吸収セルを用いた。

固定具1にラット腹部皮膚を挟み、固定具2に試験すべき外用貼付剤を貼付してこの外用貼付剤を固定具1のラット腹部皮膚に当接した。又、容器3には空気が入らないようにタイロッド液5、18mlを充填した。吸収セルを37℃のインキュベータ中に置き、攪拌子4でタイロッド液5を攪拌しながら、1～7時間の各時間にタイロッド液5を0.5mlずつ採取し、このなかの薬剤濃度を測定することにより試験すべき外用貼付剤中の薬剤(被験薬剤)のラット腹部皮膚に対する透過速度を求めた。結果を第1表に示す。

貼付剤を得た。

比較例 5

「塩酸クロルブレンナリン」1部を水71.5部に溶解し、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例5の外用貼付剤を得た。

比較例 6

「ロキソプロフェンナトリウム」1部を水71.5部に溶解し、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及び酒石酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例6の外用貼付剤を得た。

比較例 7

「臭化水素酸エブタゾシン」1部を水71.5部に溶解し、これをカルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、カオリン7部及びクエン酸0.5部

第1表 薬剤の透過速度の比較試験結果

被験薬剤	透過速度 ¹⁾ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$	被験薬剤	透過速度 ¹⁾ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$	倍率
実施例1	20.38	比較例1	4.55	4.5
実施例2	15.75	比較例2	2.41	6.5
実施例3	32.42	比較例3	2.31	14.0
実施例4	28.73	比較例4	1.72	16.7
実施例5	27.95	比較例5	1.39	20.1
実施例6	19.11	比較例6	0.82	23.3
実施例7	35.59	比較例7	1.93	18.4

第1表より、本発明の水溶性剤を用いたことにより薬剤の吸収速度が明らかに増加したことが分かる。

試験例 2 (pH による影響)

実施例1の外用貼付剤において、クエン酸の添加量を変えることによりpHを5～9に調整し、試験例1と同様にして薬剤の透過速度を求めた。結果を第2表に示す。